

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5535950号
(P5535950)

(45) 発行日 平成26年7月2日 (2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日 (2014.5.9)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 B 5/04 (2006.01)

A 6 1 B 5/04 A

A 6 1 B 5/0408 (2006.01)

A 6 1 B 5/04 3 O O P

A 6 1 B 5/0478 (2006.01)

A 6 1 N 1/04

A 6 1 N 1/04 (2006.01)

A 6 1 N 1/05

A 6 1 N 1/05 (2006.01)

A 6 1 N 1/08

請求項の数 37 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-550864 (P2010-550864)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月12日 (2009.3.12)
 (65) 公表番号 特表2011-513038 (P2011-513038A)
 (43) 公表日 平成23年4月28日 (2011.4.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/036956
 (87) 国際公開番号 W02009/114689
 (87) 国際公開日 平成21年9月17日 (2009.9.17)
 審査請求日 平成22年10月19日 (2010.10.19)
 (31) 優先権主張番号 61/035,909
 (32) 優先日 平成20年3月12日 (2008.3.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500429103
 ザ トラスティーズ オブ ザ ユニバー
 シティ オブ ペンシルバニア
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 191
 04-6283, フィラデルフィア,
 チェスナット ストリート 3160,
 スイート 200
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生理学的な活動を記録し変調するためのフレキシブルかつ拡張可能なセンサアレイ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フレキシブル基板と、

該基板上に配設されるセンサのアレイと、

該フレキシブル基板に組み込まれるスイッチであって、センサの、有効サイズと、構成
 と、数とが動的に変更されることを可能にするように、各センサを選択的に接続するス
 イッチと

を備える、埋込型多目的センサアレイ。

【請求項 2】

前記センサは、電極、光学センサ、化学センサ、力センサ、および / または温度センサ
 を備える、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

10

【請求項 3】

前記スイッチは、それぞれのセンサ間にアナログまたはデジタルスイッチを備え、該ス
 イッチは、選択的な開放または閉鎖のための論理に応答して、それぞれのセンサを相互に
 選択的に接続する、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 4】

複数のセンサは、前記スイッチによって接続され、マクロセンサを形成する、請求項 3
 に記載のセンサアレイ。

【請求項 5】

前記スイッチは、フレキシブルおよび / または伸縮性である、請求項 1 に記載のセンサ

20

アレイ。

【請求項 6】

前記フレキシブル基板に組み込まれる増幅器およびアナログ・デジタル変換器であって、前記センサによって検出される信号を増幅およびデジタル化するための増幅器およびアナログ・デジタル変換器をさらに備える、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 7】

前記スイッチは、前記センサのアレイに有線または無線で提供される構成および制御信号に応答する、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 8】

前記センサのアレイに前記構成および制御信号を提供するプロセッサをさらに備え、該プロセッサは、前記フレキシブル基板に組み込まれる、請求項 7 に記載のセンサアレイ。

10

【請求項 9】

前記プロセッサは、それぞれのセンサの位置を追跡し、組織内の該センサの移動を識別するアルゴリズムを含む、請求項 8 に記載のセンサアレイ。

【請求項 10】

各センサにおける緩衝増幅器と、横列および縦列に配設される一式の多重化スイッチとをさらに備え、該緩衝増幅器は、前記フレキシブル基板に組み込まれる、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 11】

全てのセンサの出力を受信し、増幅する出力増幅器をさらに備え、該出力増幅器は、前記フレキシブル基板に組み込まれる、請求項 10 に記載のセンサアレイ。

20

【請求項 12】

前記センサのアレイは、 36 cm^2 以下の面積に少なくとも 100×100 個のセンサを備える、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 13】

前記スイッチは、同時に多数のセンサからサンプリングするために利用される、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 14】

前記センサのアレイは、脳深部構造に埋め込まれるか、神経束または聴覚神経、血管、末梢または脳神経に巻き付けられるか、あるいは、内臓の外側または内側、もしくは心臓または眼の中または周囲に提供されるかのように、中空円筒形または中実円筒形に形成される、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

30

【請求項 15】

前記センサのアレイは、身体から摘出された生体物質が設置されるチャンバの中に配置され、それにより、該アレイまたはセンサは、身体からの摘出後の該生体物質から、記録するか、または活動を監視する、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 16】

前記センサのアレイは、心臓の埋込に、あるいは、末梢または脳神経、脊髄、心臓、内臓、または患者の他の生物学的標的からの記録に最適なデバイスに形成される、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

40

【請求項 17】

前記デバイスは、患者の体内に配備可能であるステントを備える、請求項 16 に記載のセンサアレイ。

【請求項 18】

前記センサのアレイは、患者の体外の少なくとも 1 つのソースから電力を受け取る、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 19】

前記センサのアレイは、3次元構成で配設される、請求項 1 に記載のセンサアレイ。

【請求項 20】

フレキシブル基板と、

50

該基板上に配設される電極のアレイと、

該フレキシブル基板に組み込まれるスイッチであって、電極の、有効サイズと、構成と、数とが動的に変更されることを可能にするように、各電極を選択的に接続するスイッチと

を備える、患者の隣接組織に刺激を印加するための埋込型多目的エフェクタアレイ。

【請求項 2 1】

前記電極は、前記患者の前記組織に埋め込まれると、該患者の該隣接組織に刺激信号を印加する、エフェクタまたは光学エミッタを備える、請求項 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 2 2】

前記スイッチは、それぞれの電極間にアナログまたはデジタルスイッチを備え、該スイッチは、選択的な開放または閉鎖のための論理に応答して、それぞれの電極を相互に選択的に接続する、請求項 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 2 3】

複数のセンサは、前記スイッチによって接続され、マクロ電極を形成する、請求項 2 2 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 2 4】

前記スイッチは、フレキシブルおよび / または伸縮性である、請求項 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 2 5】

前記スイッチは、前記電極のアレイに有線または無線で提供される構成および制御信号に応答する、請求項 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 2 6】

前記電極のアレイに前記構成および制御信号を提供するプロセッサをさらに備え、該プロセッサは、前記フレキシブル基板に組み込まれる、請求項 2 5 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 2 7】

前記プロセッサは、それぞれの電極の位置を追跡し、組織内の該電極の移動を識別するアルゴリズムを含む、請求項 2 6 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 2 8】

各電極における緩衝増幅器と、横列および縦列に配設される一式の多重化スイッチとをさらに備え、該緩衝増幅器は、前記フレキシブル基板に組み込まれる、請求項 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 2 9】

前記電極のアレイは、 36 cm^2 以下の面積に少なくとも 100×100 個の電極を備える、請求項 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 3 0】

前記電極のアレイは、脳深部構造に埋め込まれるか、神経束または聴覚神経、血管、末梢または脳神経に巻き付けられるか、あるいは、内臓の外側または内側、もしくは心臓または眼の中または周囲に提供されるかのように、中空円筒形または中実円筒形に形成される、請求項 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 3 1】

前記電極のアレイは、心臓の埋込に、あるいは、末梢または脳神経、脊髄、内臓、または患者の他の生物学的標的の上または付近の埋込に、および刺激の印加に好適なデバイスに形成される、請求項 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 3 2】

前記デバイスは、患者の体内に配備可能であるステントを備える、請求項 3 1 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 3 3】

前記電極のアレイは、患者の体外の少なくとも 1 つのソースから電力を受け取る、請求

10

20

30

40

50

項 20 に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 34】

前記電極のアレイは、3次元構成で配設される、請求項20に記載のエフェクタアレイ。

【請求項 35】

患者の組織にセンサおよび／またはエフェクタのアレイを導入するためのシステムであって、

フレキシブル基板上の2次元グリッドに配設されるセンサおよび／またはエフェクタのアレイと、

自身の周りに該フレキシブル基板を巻き上げるように構成された導入手段であって、該導入手段は、該患者の組織内に該フレキシブル基板を埋め込むようにさらに構成されている、導入手段と、

10

埋込位置で該フレキシブル基板を広げる、または展開するための手段とを含む、システム。

【請求項 36】

前記導入手段は、前記患者の体内で操作され得る、内視鏡、血管ステント、またはカテーテルを備え、血管または臓器の内側、末梢または脳神経の周囲、あるいは該患者の体内の他の構造の上、中、または周囲で前記フレキシブル基板の設置を可能にする、請求項35に記載のシステム。

【請求項 37】

20

前記導入手段は、外科用器具を含み、前記システムは、手術の間の使用のために前記患者の前記組織内に前記フレキシブル基板を配備するためのものである、請求項35に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2008年3月12日に出願された米国仮特許出願第61/035,909号の優先権を主張する。

【0002】

30

(本発明の分野)

本発明は、脳、末梢および脳神経、心臓、血管、脊髄、および他の生物学的構造の自然形状により良好に一致し、現在の電極アレイ技術で可能であるよりも高いセンサの密度を有するよう、フレキシブルかつ伸縮性の能動電子機器を使用して製造される、生物学的センサ／エフェクタ(例えば、刺激)アレイに関する。能動電子機器の統合は、拡張可能な感知および統合されたパターン化刺激のための動的センサ／エフェクタ再構成可能性も可能にする。

【背景技術】

【0003】

(本発明の背景)

40

特定のサイズおよび形状に切断し、体内の特定の一時的かつ空間的な記録尺度に「オンザフライ」調整するように適合することができる、フレキシブルで多重スケールの構成可能なセンサ／エフェクタシステムの多大な必要性がある。そのような技術の推進動機は、脳、心臓、および他の生物学的記録が、用途に応じて、個別で複数の単位(細胞)活動から大規模電場電位に及ぶ、多重スケールで行われなければならないという急速に増大している意識である。これらのセンサシステムはまた、神経および他の疾患、脳および他の組織の損傷、および後天的症状に対する新規の診断および治療デバイスの一部として、組織機能の記録および変調の両方が可能でなければならない。

【0004】

脳・コンピュータインターフェース技術の例を挙げると、ヒト脳における発作を限局す

50

るためのフレキシブル硬膜下グリッド電極の技術の現状は、通常は、空間的に10mm分離される、約4mmのプラチナ・イリジウムまたはステンレス鋼接点を利用する。そのような電極は、Ad-Tech Medical Instrument Corporation (<http://www.adtechmedical.com>) から入手可能である。図1に示されるように、16個の接点20を含有する、この種類の長期監視(LTM)硬膜下グリッド10は、各接点20間の10mmの分離と、硬膜下グリッド上の各接点20に対応する電気信号の出力用の接点40を含有する、1つまたは2つの「尾部」30とを有する(硬膜下グリッド上の各接点20は、「尾部」のうちの1つの中の接点40に接続される、それに取り付けられた個別ワイヤを有する)。同様の電極が、「Subdural strip electrodes for determining epileptogenic foci」と題された特許文献1で例示されている。しかしながら、これらの電極は、例えば、それらの大型サイズおよび接点間の大きい間隔により、脳内の全ての関心の信号を検出するために効果的ではない。

【0005】

電極の特定のサイズ決定および間隔の選択は、臨床習慣に部分的に基づき、かつ、各接点とその信号を記録装置に伝導する専用のワイヤを有することを要求する等、設計の技術的制限に部分的に基づく。新皮質ニューロン密度についての研究は、これらの電極の各自によってサンプリングされた新皮質の1平方センチメートル内に含有された約1,200万個のニューロンがあることを示唆している(例えば、非特許文献1を参照)。これが、この種類の記録から入手可能な少量の情報さえも補足するのに十分な空間サンプリングになる可能性は非常に低いと思われる。脳、末梢神経、脊髄、または体内の他の組織における活動を感知および変調するための正確な分解能は、特定の用途(例えば、脳・コンピュータインターフェース、機能的電気刺激、疼痛の軽減等)に依存する。特定のタスクに同調可能である、幅広いこれらの活動を分解する能力を有する単一の電極システムが、極めて望ましく、有用になるであろう。加えて、(例えば、特定の脳回、後根進入域、末梢または脳神経束と界面接触するように)幅広い構成を通して、記録面の寸法を構成できることが、極めて望ましく、電力使用や計算負担の多大な節約に貢献し、正常組織の破壊を最小限化する。

【0006】

加えて、異なる用途が、組織の表面から、特定の種類の細胞、核、神経束、または特異組織に近い組織を貫通する接点から、あるいはおそらく、接点種類の組み合わせまたは調整可能なアレイからの記録を必要としてもよい。電極システムの実際の組織接触領域は、「変更可能」となる必要がある。提案されたシステムは、この種類の融通性を特に念頭において設計され、生物組織に実際に接触するシステムの部分である、システムの「先端部」が、多くの異なる組み合わせで適合可能かつ変更可能となることを可能にする。

【0007】

所望の対象領域とともに、関心の信号の空間サンプリングの所望の範囲を達成するために、センサ/エフェクタ接点の数は、数十または数百でもなく、約数千でなければならず、これらのセンサ/エフェクタ接点の空間分解能は「拡張可能」でなければならない(例えば、それらの有効サイズおよび間隔は、それらを物理的に移動または改変させる必要なく調整可能でなければならない)ことが明確である。一例として、既存の脳/硬膜下電極システムの各接点は、個別に配線され、組み立てられる(例えば、Ad-Techシステム)か、または個々のワイヤが各接点から信号を出力するように加工される(例えば、Utahアレイ)ため、多重化制御技術を組み込む、より統合された設計が、必要とされるリード線の本数を最小限化するため、かつ生産を実現可能かつ費用効果的にするために必要とされる。これは、例えば、脳記録用の硬膜下グリッドの場合に、身体から押出する「尾部」またはリード線の本数を罹患率に直接関係付けることができるという証拠があるため、現在の頭蓋内電極システムに勝る安全性を提供する。

【0008】

脳活動を監視するための硬膜下電極の場合、他の電極設計は、電極をより小型にし、よ

10

20

30

40

50

り密接して離間させることによって、空間サンプリング不足の問題を克服しようとしてきた。例えば、図2に示されたUtah電極アレイ50は、0.4mm離間した接点のアレイを有する。Utah電極アレイは、非特許文献2で説明されている。これは、電極のより望ましい密度を提供するが、10×10個の接点の小型アレイサイズにより、電極アレイ50によってサンプリングされる皮質の全体面積は、わずか4mm×4mmである。この空間範囲の量は、大部分の臨床用途に不十分である。各電極が個別に配線されなければならないため、かつ、アレイが組織の形状に一致しない非可撓性シリコンで作られているため、この電極設計をより大型のアレイサイズに拡張することは困難である。

【0009】

配線の複雑性という第1の問題を解決するために、いくつかの改良が提案されてきた。2つのそのような実施例が、図3および4に示されている。図3の実施例が、非特許文献3で説明されている一方で、図4の実施例は、非特許文献4で説明されている。これらの電極回路設計では、各電極は、それぞれの増幅器セル60に接続される（差し込み図、図4）。図4に示されるように、各セル60は、プログラム可能な高域フィルタ61および低域フィルタ62と、前置増幅器63と、終段増幅器64と、サンプルホールド回路65と、アナログメモリ66とを含む。このように、各電極は、それぞれの専用増幅器およびプログラム可能なフィルタバンクを有することができる。所与の縦列内の増幅器セル60の全ての出力は、アナログスイッチ70のアレイを使用して一緒に多重化され、横列は、電極出力の全てが単一の時分割多重出力ライン85になることを可能にするように、アナログマルチプレクサ80を使用して多重化される。この技法は、電極アレイから退出しなければならないワイヤの数を大いに削減する。しかしながら、その上でこれらの回路が加工される非可撓性シリコン基板は依然として、それらの使用を、表面がほぼ平坦となり得る脳組織の小領域のサンプリングに限定する。

【0010】

理想的なセンサ/エフェクタアレイは、脳または他の生物組織の丸い輪郭面に（かつ溝および他の陥凹内に）一致できるように、フレキシブルかつ伸縮性となる。フレキシブルプリント回路技術を使用して埋込型電極を加工するように、いくつかの試行が行われてきた。例えば、図5は、特許文献2で説明されている埋込型電極90を示す。しかしながら、この技法は受動回路要素のみを可能にするため、配線の複雑性という問題が依然として残っている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第4,735,208号明細書

【特許文献2】米国特許第6,024,702号明細書

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Pakkenberg B & Gundersen HJ. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. J Comp Neurol (1997) 384: pp. 312-320

【非特許文献2】Nordhausen CT, Maynard EM, およびNormann RA, "Single unit recording capabilities of a 100 microelectrode array," Brain Res. (1996), Vol. 726, pp. 129-140

【非特許文献3】Patterson W, Yoon-Kyu Song, Bull C, Ozden I, Deangelis A, Lay C, McKay J, Nurmiikko A, Donoghue J, & Connors B., "A microelectrode/microelectronic hybrid device for brain implantable neuroprosthesis ap

10

20

30

40

50

plications," IEEE Transactions on Biomedical Engineering (2004), Vol. 51, pp. 1845 - 1853

【非特許文献4】Aziz J、Genov R、Bardakjian B、Derc hansk y M & Carlen P., "256-channel integr ated neural interface and spatio-tempora l signal processor, Circuits and Systems, 2006. ISCAS 2006. Proceedings. 2006 IEEE International Symposium on (2006), p. 4

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、当技術分野におけるこれらの必要性および他の必要性に対処する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

(本発明の概要)

本発明は、電極多重化を通して、極めて増加したセンサ/エフェクタ密度、増加した対象領域、および減少した配線の複雑性を提供することによって、当技術分野に依然として残っている課題を同時に克服する。頭蓋内配線の量および複雑性、ならびに埋込型デバイスの量を低減することによって、提案されたセンサアレイは、センサ埋込に起因する罹患率および合併症も低減するべきである。当業者であれば、説明されるアレイ等の、十分に薄くフレキシブルの電極アレイが、新規の埋込技法を可能にすることも容易に理解するであろう。これらは、外科用パーの穴を通した、または、カテーテルを介して血管(例えば、ステント等の上で)および他の中空構造に導入される、内視鏡手技およびセンサ/エフェクタアレイを広げ/展開するステップを含むが、それらに限定されない。これらの同じ利点が、心臓、腎臓、胃、脳神経、および他の領域等の、脳の外側の他の生体系への適用のために存在する。

20

【0015】

本発明の微小電極アレイは、脳の表面および他の生物学的構造の幾何学形状に一致する困難を克服するように、フレキシブルかつ伸縮性の能動電子機器を使用して製造される。また、電極を必要に応じてマイクロからマクロに拡大することができるよう、かつ感知要素を種々の光、電気、化学、温度、または他の微細加工感知要素、ならびに(組織の貫通とは対照的に)組織の表面上に位置するもの等の異なる種類の電気接点と交換することができるよう、アレイは、拡張可能な方式で設計される。

30

【0016】

本発明の方法および関連装置は、アレイ上に統合多重化増幅およびアナログ・デジタル変換を提供するよう、フレキシブルかつ伸縮性の能動電子機器を使用して製造される、皮質表面電極アレイ等の高密度センサ/エフェクタアレイと、サンプリングされた接点の数、電極のサイズ、サンプリングレート、ビット深度、形状、およびサンプリング領域に基づいて切り替わる電極上のスイッチのグリッドを提供することによる、動的電極再構成可能性と、統合パターン化刺激と、有線または無線リアルタイム構成および制御と、オンボード閉ループ制御と、血管の位置特定および画像の作成を含む、血管撮像および機能的脳撮像(電気接点を光学センサのために変更することができると、電極の位置および移動の追跡と、多重チャンネルで広帯域の神経生理学的信号または他の生体信号を収集し、分析し、表示するためのハードウェアおよびソフトウェアツールと、高速シリアルデータバスを使用してデジタルデータ出力を提供するステップとを提供することによって、当技術分野における上述の必要性に対処する。

40

【0017】

本発明の例示的实施形態は、同時に記録および刺激する(光および化学刺激を含む)ことのできる電極の数を大いに増加させるように、能動電子および/または光学、化学、ま

50

たは他のセンサ要素を組み込む、埋込型皮質表面電極アレイに関する。電極は、本発明の第1の実施形態では2次元グリッドに配設されるが、貫通電極要素が使用される場合は、3次元グリッドに拡張されてもよい。アレイは、有線または無線の通信手段を通して、接点の有効サイズおよび数が必要に応じて動的に変更されることを可能にする、組み込まれた能動構成要素を伴う、フレキシブルかつ伸縮性の基板上に構築される。アレイ上の電極の数と比較して、電極アレイから出るワイヤの数を大幅に削減することができるように、能動処理は、多くのチャンネルがアナログまたはデジタル手段を通して組み合わせられることを可能にする。個々の電極は微小規模であり、高密度アレイに配設されるが、能動論理/制御要素を通して、より大型の構造として記録するように、一連のアナログスイッチを通して電氣的に接続することができる。取得された信号は、削減された一式のワイヤへ多重化されるか、または、電極アレイ上で直接、アナログ信号からデジタル信号に潜在的に変換される。

10

【0018】

例示的实施形態では、埋込型皮質表面電極アレイは、フレキシブル基板と、基板上に配設される電極のアレイと、フレキシブル基板に組み込まれる能動電子要素とを備える。電極のアレイは、理想的には非常に小型であり、それにより、少なくとも100×100個の電極が36cm²以下の面積の中にあってもよい。能動要素は、電極の有効サイズ、構成、および数が動的に変更されることを可能にするよう、各電極を選択的に接続する。能動電子要素は、脳表面のわずかな変化（例えば、脳回、溝、血管等）により良好に接触し、一致するように、フレキシブルおよび/または伸縮性であり、選択的に開放または閉鎖して各電極を相互に選択的に接続するための論理に応答する、各電極間のアナログまたはデジタルスイッチを含む。例えば、複数の電極は、マクロ電極を形成するようにスイッチによって接続されてもよい。

20

【0019】

能動電子要素はまた、電極によって検出される信号を増幅およびデジタル化するための増幅器およびアナログ・デジタル変換器を含んでもよい。能動電子要素はまた、ローカルまたは遠隔処理デバイスから電極アレイに有線または無線で提供される、構成および制御信号に応答してもよい。プロセッサは、閉ループ埋込型実施形態のための能動電子要素の一部であってもよく、そのような場合、例えば、各電極の位置を追跡し、皮質表面上の電極の移動を識別し、電極インピーダンスおよび接点への周辺組織の応答を辿ることができる信号品質の他の尺度（例えば、グリオーシス）を追跡する、アルゴリズムを含んでもよい。

30

【0020】

例示的实施形態では、能動電子要素は、各電極における緩衝増幅器と、横列および縦列に配設される一式の多重化スイッチとを備えてもよい。そのような実施形態では、全ての電極の出力を受信し、デジタルシリアルデータ流に変換する、アナログ・デジタル変換器が提供されてもよい。

(項目1)

フレキシブル基板と、

該基板上に配設されるセンサのアレイと、

40

該フレキシブル基板に組み込まれる能動電子要素であって、センサの、有効サイズと、構成と、数とが動的に変更されることを可能にするように、各センサを選択的に接続する能動要素と

を備える、埋込型多目的センサアレイ。

(項目2)

前記センサは、電極、光学センサ、化学センサ、力センサ、および/または温度センサを備える、項目1に記載のセンサアレイ。

(項目3)

前記能動電子要素は、それぞれのセンサ間にアナログまたはデジタルスイッチを備え、該スイッチは、選択的な開放または閉鎖のための論理に応答して、それぞれのセンサを相

50

互に選択的に接続する、項目 1 に記載のセンサアレイ。

(項目 4)

複数のセンサは、前記スイッチによって接続され、マクロセンサを形成する、項目 3 に記載のセンサアレイ。

(項目 5)

前記能動電子要素は、フレキシブルおよび / または伸縮性である、項目 1 に記載のセンサアレイ。

(項目 6)

前記能動電子要素は、前記センサによって検出される信号を増幅およびデジタル化するための増幅器およびアナログ・デジタル変換器を含む、項目 1 に記載のセンサアレイ。

10

(項目 7)

前記能動電子要素は、前記センサのアレイに有線または無線で提供される構成および制御信号に応答する、項目 1 に記載のセンサアレイ。

(項目 8)

前記能動電子要素は、前記センサのアレイに前記構成および制御信号を提供するプロセッサを備える、項目 7 に記載のセンサアレイ。

(項目 9)

前記プロセッサは、それぞれのセンサの位置を追跡し、組織内の該センサの移動を識別するアルゴリズムを含む、項目 8 に記載のセンサアレイ。

(項目 10)

20

前記能動電子要素は、各センサにおける緩衝増幅器と、横列および縦列に配設される一式の多重化スイッチとを備える、項目 1 に記載のセンサアレイ。

(項目 11)

前記能動電子要素はさらに、全てのセンサの出力を受信し、増幅する増幅器を備える、項目 10 に記載のセンサアレイ。

(項目 12)

前記センサのアレイは、 36 cm^2 以下の面積に少なくとも 100×100 個のセンサを備える、項目 1 に記載のセンサアレイ。

(項目 13)

前記能動電子要素は、同時に多数のセンサからサンプリングするために利用される、項目 1 に記載のセンサアレイ。

30

(項目 14)

前記センサのアレイは、脳深部構造に埋め込まれるか、神経束または聴覚神経、血管、末梢または脳神経に巻き付けられるか、あるいは、内臓の外側または内側、もしくは心臓または眼の中または周囲に提供されるかのように、中空円筒形または中実円筒形に形成される、項目 1 に記載のセンサアレイ。

(項目 15)

前記センサのアレイは、身体から摘出された生体物質が設置されるチャンバの中に配置され、それにより、該アレイまたはセンサは、身体からの摘出後の該生体物質から、記録するか、または活動を監視する、項目 1 に記載のセンサアレイ。

40

(項目 16)

前記センサのアレイは、心臓の埋込に、あるいは、末梢または脳神経、脊髄、心臓、内臓、または患者の他の生物学的標的からの記録に最適なデバイスに形成される、項目 1 に記載のセンサアレイ。

(項目 17)

前記デバイスは、患者の体内に配備可能であるステントを備える、項目 16 に記載のセンサアレイ。

(項目 18)

前記センサのアレイは、患者の体外の少なくとも 1 つのソースから電力を受け取る、項目 1 に記載のセンサアレイ。

50

(項目 1 9)

前記センサのアレイは、3次元構成で配設される、項目1に記載のセンサアレイ。

(項目 2 0)

フレキシブル基板と、

該基板上に配設される電極のアレイと、

該フレキシブル基板に組み込まれる能動電子要素であって、電極の、有効サイズと、構成と、数とが動的に変更されることを可能にするように、各電極を選択的に接続する能動要素と

を備える、患者の隣接組織に刺激を印加するための埋込型多目的エフェクタアレイ。

(項目 2 1)

前記電極は、前記患者の前記組織に埋め込まれると、該患者の該隣接組織に刺激信号を印加する、エフェクタまたは光学エミッタを備える、項目20に記載のエフェクタアレイ

。

(項目 2 2)

前記能動電子要素は、それぞれの電極間にアナログまたはデジタルスイッチを備え、該スイッチは、選択的な開放または閉鎖のための論理に応答して、それぞれの電極を相互に選択的に接続する、項目20に記載のエフェクタアレイ。

(項目 2 3)

複数のセンサは、前記スイッチによって接続され、マクロ電極を形成する、項目22に記載のエフェクタアレイ。

(項目 2 4)

前記能動電子要素は、フレキシブルおよび/または伸縮性である、項目20に記載のエフェクタアレイ。

(項目 2 5)

前記能動電子要素は、前記電極のアレイに有線または無線で提供される構成および制御信号に応答する、項目20に記載のエフェクタアレイ。

(項目 2 6)

前記能動電子要素は、前記電極のアレイに前記構成および制御信号を提供するプロセッサを備える、項目25に記載のエフェクタアレイ。

(項目 2 7)

前記プロセッサは、それぞれの電極の位置を追跡し、組織内の該電極の移動を識別するアルゴリズムを含む、項目26に記載のエフェクタアレイ。

(項目 2 8)

前記能動電子要素は、各電極における緩衝増幅器と、横列および縦列に配設される一式の多重化スイッチとを備える、項目20に記載のエフェクタアレイ。

(項目 2 9)

前記電極のアレイは、 36 cm^2 以下の面積に少なくとも 100×100 個の電極を備える、項目20に記載のエフェクタアレイ。

(項目 3 0)

前記電極のアレイは、脳深部構造に埋め込まれるか、神経束または聴覚神経、血管、末梢または脳神経に巻き付けられるか、あるいは、内臓の外側または内側、もしくは心臓または眼の中または周囲に提供されるかのように、中空円筒形または中実円筒形に形成される、項目20に記載のエフェクタアレイ。

(項目 3 1)

前記電極のアレイは、心臓の埋込に、あるいは、末梢または脳神経、脊髄、内臓、または患者の他の生物学的標的の上または付近の埋込に好適なデバイスに形成される、項目20に記載のエフェクタアレイ。

(項目 3 2)

前記デバイスは、患者の体内に配備可能であるステントを備える、項目31に記載のエフェクタアレイ。

10

20

30

40

50

(項目 3 3)

前記電極のアレイは、患者の体外の少なくとも 1 つのソースから電力を受け取る、項目 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

(項目 3 4)

前記電極のアレイは、3 次元構成で配設される、項目 2 0 に記載のエフェクタアレイ。

(項目 3 5)

患者の組織にセンサおよび / またはエフェクタのアレイを導入する方法であって、
フレキシブル基板上の 2 次元グリッドに配設されるセンサおよび / またはエフェクタのアレイを形成するステップと、

導入手段の周りに該フレキシブル基板を巻き上げるステップと、

該患者の組織内に該フレキシブル基板を埋め込むために該導入手段を使用するステップと、

埋込位置で該フレキシブル基板を広げる、または展開するステップと
を含む、方法。

(項目 3 6)

前記導入手段は、前記患者の体内で操作され得る、内視鏡、血管ステント、またはカテーテルを備え、血管または臓器の内側、末梢または脳神経の周囲、あるいは該患者の体内の他の構造の上、中、または周囲で前記フレキシブル基板の設置を可能にする、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記導入手段は、外科用器具と、手術を通して前記患者の前記組織内で配備される前記フレキシブル基板とを備える、項目 3 5 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】**【 0 0 2 1 】**

先述の要約、ならびに以下の発明を実施するための形態は、添付図面と併せて読むと、より良好に理解されるであろう。本発明を示す目的で、現在好まれている実施形態が図面に示されている。しかしながら、理解されるべきであるように、本発明は、示された正確な配設および手段に限定されない。

【図 1】図 1 は、広い表面積にわたってサンプリングすることが可能であるが、電極間の広い 1 0 m m 間隔により、不良な空間分解能を有する、従来技術のフレキシブル硬膜下グリッド電極を示す。

【図 2】図 2 は、4 0 0 μ m 離間された接点を有するが、約 4 m m \times 4 m m の非常に狭い面積しかサンプリングすることができない、従来技術の微小電極システムを示す。

【図 3】図 3 は、非可撓性微小電極アレイ用の従来技術の多重化アナログ電極システムを示す。

【図 4】図 4 は、非可撓性微小電極アレイ用の別の従来技術の多重化アナログ電極システムを示す。

【図 5】図 5 は、配線の複雑性という制限を受ける、従来技術のフレキシブルプリント回路電極アレイを示す。

【図 6】図 6 は、脳活動を記録し、診断または治療目的で刺激するための閉ループ臨床デバイスで使用されてもよい、デジタル信号プロセッサおよび微小刺激の能力を組み込む本発明の例示的实施形態を示す。

【図 7】図 7 は、図 6 で利用されたアナログスイッチの例示的实施形態を示す。

【図 8】図 8 は、図 6 に示された回路の例示的实施形態を示す。

【図 9】図 9 は、C M O S デジタル撮像回路に基づく、代替電極多重化技術を示す。

【図 1 0】図 1 0 は、電極の一部または全ての代わりに、異なる種類のセンサ（例えば、光学検出器、あるいは化学、温度、圧力、または他の測定デバイス）をどのようにして図 6 のアレイの中に設計できるかを示す。

【図 1 1】図 1 1 は、電極の有効サイズおよび間隔がオンザフライで調整されることを可能にするように、図 7 のものとは異なる、一連のアナログスイッチによって、微小電極アレイの中の隣接する電極がどのように相互接続されるかを示す。

【図 1 2】図 1 2 は、システム論理による干渉なしでスイッチの状態（開放または閉鎖）を維持するように、アナログスイッチが静止 RAM セルに連結されている、図 1 1 で利用されたアナログスイッチの 1 つの可能な実施形態を示す。

【図 1 3】図 1 3 は、アレイの中の多重化アナログスイッチを選択的に閉鎖することによって電極の 4×4 群が組み合わせられる時の、結果として生じる有効回路を示す。

【図 1 4】図 1 4 は、図 6、8、および 9 の回路をフレキシブルかつ伸縮性にするために利用することができる、可能な加工技法を示す。

【図 1 5】図 1 5 は、本発明の電極アレイを加工するための第 2 の技法を示す。

【図 1 6】図 1 6 は、本発明の電極アレイを加工するための第 3 の技法を示す。

【図 1 7】図 1 7 は、本発明の電極アレイを加工するための第 4 の技法を示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

（例示的な実施形態の詳細な説明）

ここで、図 1 - 17 を参照して、本発明の例示的な実施形態の詳細な説明を説明する。この説明は、本発明の可能な実装の詳細な実施例を提供するが、これらの詳細は例示的となることを目的とし、決して本発明の範囲を定めないことに留意されたい。

【0023】

本明細書の全体を通して、以下の規定を使用する。

【0024】

センサ：生体信号を電気信号および他の信号に変換するために使用することができる任意の要素。センサの例は、電気生理学的信号を記録するための電気接点、生物活動の光相関を記録するための光学検出器、化学的濃度または PH（例えば、塩化物、神経伝達物質、乳酸塩、グルコース、他の代謝産物、神経活性化化合物、薬剤、腫瘍分泌因子等の生物学的物質等）の変化を検出するための化学センサ、温度、力、加速度、運動、圧力を測定するためのデバイス等を含む。

【0025】

エフェクタ：信号を受け取り、生物（例えば、脳）活動を変調するように介入を導入する任意のデバイス。エフェクタの例は、電気刺激装置、（例えば、光応答性化合物で含浸された脳組織を活性化するための）発光体、化学物質放出／注入デバイス、温度、圧力、および／または加速度を変化させるデバイス、および電場、磁場、または他の場を導入するデバイス等を含む。診断または監視目的で組織を活性化することができる光源または他のソース等の照明源も、使用されてもよい。例えば、そのような照明源は、脳組織を活性化してその機能を引き出すために使用されてもよいが、必ずしもその活動を変調するために使用されるとは限らない。

【0026】

以下の明細書では、「センサ」という用語は、上記で規定されるようなエフェクタの機能性も含むと理解される。

【0027】

本発明の例示的な実施形態は、脳から記録し、脳を刺激する頭蓋内電極のシステムとの関連で、本明細書で説明されるが、当業者であれば、本発明はまた、以下の種類の生体システムにおける構成可能なセンサおよび／またはエフェクタとして使用されてもよいことを理解するであろう。以下のリストは、包括的となるように意図されておらず、むしろ、本発明によって包含することができる広範囲の監視および変調機能を代表する。

心臓電気生理学検査等のための心臓センサ／エフェクタ、ならびに、ペースメーカー、除細動器、心臓および血管の内側に入れるための電氣的活性カテーテル等のデバイス。

特殊感覚器官用の神経プロテアーゼ、例えば、人工網膜、蝸牛インプラント、平衡（前庭および他の脳神経界面）プロテアーゼ、味覚、嗅覚、身体感覚、固有受容、および他の同様な

10

20

30

40

50

機能を支援するデバイス。

求心性および遠心性機能（例えば、運動および感覚）に対する、運動神経ならびに他の中枢および末梢神経の記録および機能的電気刺激のための神経プロテーゼ。

脳または血管内に配備するための血管内または他の形態のセンサ/エフェクタ被覆ステント等の、組織に進入する埋込デバイス。

臓器機能監視用、あるいは、腫瘍、癌、転移等の存在または再発について組織を監視するための埋込型デバイス。

パターン化した記録、刺激、または他の機能、例えば、（例えば、糖尿病性胃不全麻痺による）麻痺組織に対して可動性を修復する胃または腸の収縮のペースングのために、構造に巻き付けることができる埋込型電極シート。

体内の他の空洞、例えば、心臓の中および周囲、腹部、臓器の内側、膀胱頸部等の筋肉構造の上、血管の内側、ステントの上等への内視鏡導入。

【 0 0 2 8 】

（電極多重化）

最初に、発明者らは、数百または数千の電極を同時にサンプリングするためには、電極アレイから引き出されなければならないワイヤの数を削減するように、多重化戦略が所望されることを認識している。電極アレイとともに埋め込まれるリード線の数およびサイズが、埋込手術による感染症、脳腫脹、および合併症のリスクと相関することが分かっているため、アレイから外れるワイヤの数を削減することは有利でもある。加えて、数百もの接続を伴う電極アレイを有すると、接続を行い、各チャンネル上に標識を適正に設定する際に、操作者の過失の確率が大いに増加する。

【 0 0 2 9 】

例示的な多重化の実施形態を具体化する電極アレイの実施形態を、以下の項で説明する。

【 0 0 3 0 】

（個別に緩衝化および多重化された入力）

本発明の例示の実施形態では、個々の緩衝増幅器が各電極において組み込まれ、それらの出力が一緒に多重化される。この設計は図6に示されている。各電極接点100は、信号になんらかの利得を提供し、縦列ライン120を駆動する低出力インピーダンスを提供する、専用前置増幅器110に直接取り付けられる。前置増幅器110の出力は、アナログスイッチ130を通して縦列ライン120に接続される。

【 0 0 3 1 】

アナログスイッチの回路詳細が図7に示されている。NMOSパストランジスタ131が、デジタル論理信号Cによって駆動される一方で、PMOSパストランジスタ132は、インバータ133の出力によって駆動される。このように、両方のパストランジスタは、Cが高論理レベルである時に活性（伝導性）であり、両方のパストランジスタは、Cが低論理レベルである時に非活性（非伝導性）である。これは、デジタル論理制御信号Cに基づいて、アナログ信号がデバイスを通過するか否かを可能にする。あるいは、図12は、システム論理による干渉なしでスイッチの状態（開放または閉鎖）を維持するように、アナログスイッチ130が静止RAMセル134に連結されている、図11で利用されたアナログスイッチの1つの可能な実施形態を示す。

【 0 0 3 2 】

図6は、N個の電極100、前置増幅器110、およびアナログスイッチ130の縦列を示す。特定の横列の信号140を活性化し、他のN-1個の横列の信号を非活性化することによって、選択された横列の増幅器の出力が縦列ライン120を駆動できるようになる。このように、縦列増幅器150を駆動するように、N個の横列のうちのいずれか1つを選択することができる。この縦列増幅器150は、追加利得を提供して、信号の範囲を、縦列アナログ・デジタル変換器160の入力範囲と合致させる。縦列アナログ・デジタル変換器160は、電極チャンネルからのアナログ信号をデジタル値に変換する。縦列アナログ・デジタル変換器160のデジタル出力は、デジタル緩衝器170に接続され、N個

のデジタル緩衝器 170 (各縦列に 1 つ) 全ての出力は、一緒に接続される。各縦列信号 120 は、N 縦列選択信号 180 を介して個別に選択することができる。このように、N 個の縦列アナログ・デジタル変換器 160 からのデータは、統合マイクロプロセッサ 190 上で 1 つのデジタル入力に組み合わせることができる。

【0033】

図 8 は、図 6 に示された回路の 1 つの可能な実施形態を示す。回路は、 2×2 の小型グリッドに配設された 4 つの電極に対する増幅器およびアナログスイッチのみを示すように単純化されている。しかしながら、図 6 は、どのようにしてこの基本設計を任意の数の横列および縦列に拡張できるかを示す。図 8 では、ソースフォロア構造を使用して、増幅器が実装されている。この構成では、これらの NMOS トランジスタ 300 は、電流源として接続されている。2 つの追加 NMOS トランジスタ 310 および 320 は、電流ミラーとして構成され、最終 NMOS トランジスタ 330 は、能動負荷を形成する。これらの 6 つのトランジスタは、増幅器 (図 6 の 110) を備える。この増幅器の出力は、その増幅器の出力を選択的に可能にする働きをする、多重化トランジスタ 340 (図 6 の 130) に接続される。

【0034】

(修正型 CMOS 画像センサ構造)

本発明の代替実施形態では、CMOS デジタル画像センサが、電極 100 を多重化するように修正されている。図 9 に示されるように、そのような修正型 CMOS 画像センサ 200 は、出力増幅器 210 に接続され、好適なアドレス指定回路 250 によってアドレス指定される、電極 100 のアレイを含む。例示的实施形態では、画像センサアレイ 200 上で A/D 変換を提供するよう、アナログ・デジタル変換器 225 が、出力増幅器 210 の出力に接続されてもよい。リセット操作中に皮質への不慮の刺激を防止するように、相関二重サンプリングが除去されてもよい。画像センサアレイ 200 の雑音レベルを低減するために、さらなる修正が必要とされてもよい。

【0035】

図 9 の CMOS 画像センサは、以下のように稼働する。各微小電極 100 は、増幅器 230 の電界効果トランジスタ 220 のゲートに接続される。このトランジスタ 220 は、横列選択トランジスタ 250 を用いて、共通垂直バイアストランジスタ 240 に接続される。このように、増幅器の半分は各ピクセルにおいて形成され、もう半分は所与の縦列の全てのピクセルの間で共有される。別の同様の構成は、所与の縦列が出力増幅器 210 を駆動するように選択されることを可能にする。この高帯域幅増幅器 210 は、信号をサンプリングし、単一の低電圧差信号伝達 (LVDS) 高速シリアルデータバス 260 上でデジタルデータを出力するアナログ・デジタル変換器 225 の範囲に、検出された EEG 信号を合致させるために必要な利得を提供する。例えば、記録および記憶のために出力ビットストリームを提供するよう、電極アレイ 200 上に統合されてもよいように、50 mW 未満を使用して動作する、市販の 10 ビット、20 MSPS のアナログ・デジタル変換器 225 が使用されてもよい。

【0036】

(修正型 CCD 構造)

別の代替実施形態では、CCD または電荷結合デバイスが、光入力の代わりに直接電気入力を受け取るように、設計を修正される。この様式で、EEG 信号は、最終的に読み出されるまで、デバイスに沿って移送される、デバイス中の電荷パケットを生成する。

【0037】

(電極の詳細)

上記で説明され、図 6 および 9 に示されるフレキシブル電極アレイは、 N^2 個の電極を含む。これらの電極は、多くの考えられる種類の電極となり得る。例えば、電極 100 は、金、プラチナ、プラチナ・イリジウム、タングステン、または伝導性非金属を含む他の物質で作られてもよい。電極 100 は、「隆起」、平坦な円形または四角形のパッチ、または小型貫通スパイクの形状であってもよい。この電極システムの「組織端」の他の実施

10

20

30

40

50

形態は、とりわけ、四極管、シリコンおよびプラチナ微小電極アレイ、およびシリコンマイクロプローブを使用して、組織（例えば、脳）を貫通してもよい。

【 0 0 3 8 】

加えて、電極 1 0 0 は、全く電極である必要がない。電極 1 0 0 のうちのいくつかまたは全ては、電気信号を出力するように設計することができる、他の固体センサと置き換えられてもよい。例えば、図 1 0 は、電極 1 0 0 のうちのいくつかがフォトダイオード 2 7 0 に置き換えられている、図 6 の回路の変化例を示す。適切な照明源により、これらの光センサ 2 7 0 は、局所血中酸素濃度、血流、または他のパラメータを測定するために使用することができる。局所化学的濃度、p H、温度、力、磁場等を測定するように、1 つ以上の電極の代わりに、他の固体センサをアレイ上に統合することができる。

10

【 0 0 3 9 】

（電極合体）

隣接する微小電極 1 0 0 の間に設置された図 1 1 のアナログスイッチ 2 8 0 は、任意のサイズの電氣的に接続された接点の生成を可能にする。例えば、概略例における以下のスイッチが以下のようにプログラムされる場合、結果として生じる有効回路は、図 1 3 に示された回路となる。

【 0 0 4 0 】

【表 1】

活性	非活性
<ul style="list-style-type: none"> • r0c0, r0c2 • r1c0, r1c1, r1c2, r1c3 • r2c0, r2c2 • r5c0, r5c1, r5c2, r5c3 • r6c0, r6c2 	<ul style="list-style-type: none"> • r0c1 • r2c1 • r3c0, r3c1, r3c2, r3c3 • r4c1 • r6c1

20

この転換の最終結果は、空間サンプリングの 4 倍削減である。これは、サンプリングレートまたはビット深度の 4 倍増加、または電力消費の同様の削減を可能にする。電流マクロ電極のサイズまで、またはそれを越えて、さらなる空間集成も可能となる。関心の領域を自動的に識別し、より高い密度で空間的にサンプリングすることができる一方で、関心の低い領域をより低い密度でサンプリングすることができるように、電極を知的に組み合わせ、解離する動的アルゴリズムを採用することができる。さらに、血管系のような、サンプリングされる必要がない領域を無視することができるように、サンプリング部位をカスタマイズすることができる。これは、例えば、記録される領域のデジタル写真を撮影する、または M R I 画像からこれを抽出し、次いで、関心の領域と接触している電極のみから記録するように、または電氣的非活性領域にわたって位置付けられた接点を無効にするように電極アレイをプログラムすることによって、行われる場合がある。多数の電極を集めることによってセンサ / 刺激装置サイズをカスタマイズすることには、記録されている皮質または皮質下構造または神経回路の特徴に基づく、明確な神経生理学的利点があってもよいことに留意することが重要である。例えば、特定の寸法の一群の連続皮質縦列が、監視または刺激される必要がある基本機能単位である場合、この構造は、単一接点よりもむしろ、4 ~ 1 6 個のグループに集合された電極で、最も良く記録または刺激される場合がある。同様に、単一の皮質縦列が活性化される必要がある場合、これは、単一接点、または電極がより密接に離間したシステムからの集合接点で、最も良く行われる場合がある。

30

40

【 0 0 4 1 】

（刺激）

デジタル・アナログ変換器（図 6 の 1 6 0 ）を加えた、逆多重化論理の追加オーバーレイを、1 つ以上の接触部位における微小刺激を可能にするように電極アレイに追加することができる。所望に応じて、情報もインターフェースまたは遠隔処理ユニットに提供されてもよい。電極の刺激は、てんかん様活動を変調する、機能を開始または阻害する、血管

50

をマップする、および神経組織の機能をマップする等の特定のタスクを達成するように開発される、事前にプログラムされたパターンであってもよい。他の用途では、刺激は、治療目的でニューロンの活動を変調するように、閉ループで、能動ソフトウェアを介して、記録された信号に基づいて、または連続フィードバックを使用して制御される場合がある。

【0042】

(オンボード閉ループ制御)

追加マイクロプロセッサまたはデジタル信号プロセッサ190を、独立型閉ループ制御システムとしての使用を可能にするように、図6の電極アレイに追加することができる。このシステムは、サンプリング制御システム、信号処理、および刺激制御を、マイクロプロセッサまたはデジタル信号プロセッサ190に組み込んで、電極アレイが完全に自給自足の埋込型デバイスになることを可能にする。プロセッサ190は、血管または機能的脳の撮像、場所、および記録を提供し、かつ各電極の位置を追跡し、皮質組織内の電極100の移動を識別するアルゴリズムを含んでもよい。バッテリー寿命を節約するために、サンプリングされるチャンネルの数を、最も関心が高く、臨床的価値のあるチャンネルのみに削減することができる。アレイ上の他の増幅器は、電力消費およびデータ処理要件を削減するように、動作停止するか、または周期的のみサンプリングすることができる。この実施形態はまた、ネットワークが進化し、機能が経時的に変化または移動するにつれて、使用される電極の周期的更新を可能にする。当然ながら、本発明の電極アレイによって検出される、多重チャンネルで広帯域の神経生理学的信号を収集し、分析し、表示するように、本明細書で説明される電極アレイと併せて、ハードウェアおよびソフトウェアツールが実装されてもよい。

【0043】

(面積)

従来の神経増幅器は、非常に保守的な1.5 μm のCMOSプロセスを使用して、0.16 mm^2 の空間を占有する(Harrison R & Charles C, "A low-power low-noise CMOS amplifier for neural recording applications," IEEE Journal of Solid-State Circuits, (2003) Vol. 38, pp. 958-965)。36 cm^2 の中で100 \times 100アレイを達成するために、各増幅器は、0.36 mm^2 未満の空間を占有しなければならない。これは、同様の設計を使用することにより、相互接続および他の論理に利用可能な表面積の>55%を残し、それが設計を実行可能にすべきであることを意味する。

【0044】

(データ記憶およびアーカイビング)

100 \times 100グリッドアレイは、10,000個の電極を含有する。2000 Hzで各電極をサンプリングすることにより、20 MSPSの総サンプリングレートを生じる。12ビット/サンプルにおいて、これは30 MB/秒のデータを生じる。これは、101 GB/時間および2.4 TB/日になる。しかしながら、単純な差分符号化スキームは、少なくとも4という因数だけ、このデータセットを低減することが可能となるべきである。1 TBのシングルハードドライブが現在入手可能であり、ハードドライブの価格が下がり続けることを考慮すると、このデータ量は大きい管理可能と思われる。必要であれば、データをダウンサンプリングすることができ、記録を必要に応じてタスクに調整することができる。例えば、患者を、安静時にチャンネル当たり500 Hzのサンプリングレートで記録し、発作開始の確率が増加した特定の認知的タスクまたは期間と同期したチャンネル当たり2 KHzに自動的に調整することができる。別の戦略は、常に最高品質でデータを収集し、次いで、保存されるデータを圧縮し、切り詰め、アーカイブに保管するバックグラウンドサーバタスクを利用することであろう。

【0045】

(インターフェース)

一旦、データがアナログからデジタルに変換されると、サンプルは記憶および分析のためにコンピュータに伝送される必要がある。このリンクは、わずかな電力を消費し、適当なケーブル長、干渉公差、より大型のアレイサイズに拡大する余地を提供しながら、可能な限り少ないワイヤを使用する必要がある。LVDSリンク（図9の260）の使用は、データ伝送の電力消費を削減し、放射電磁雑音を削減し、一对のワイヤ上で1秒当たり最大1ギガビット以上のデータ伝送を可能にする。240Mbpsの現在の推定データ転送速度で、いくつかの伝送技法は、このタスクを行うことが可能となるべきである。それらの中には、USB 2.0、Firewire 400/800、eSATA、およびGigabit Ethernet（登録商標）がある。一例として、統合マイクロプロセッサを伴うUSB 2.0インターフェースチップセット（http://download.cypress.com.edgesuite.net/design_resources/datasheets/contents/cy7c68013a_8.pdfにて、Ez-usb fx2lp（登録商標）usbマイクロコントローラを参照）は、最大53MB/秒のデータ転送速度を実現しながら、165mWの電力を消費する。これは、デバイスへの統合に十分となるべきである。さらなる電力節約が必要とされる場合、この電極アレイによって提示される必要性をより良好に満たそうとすることができる、カスタム低電圧差信号伝達（LVDS）プロトコルを設計することができる。

【0046】

（電力）

最大許容電力消費の計算は、Ibrahim TS、Abraham D、およびRennaker RLによって、“Electromagnetic power absorption and temperature changes due to brain machine interface operation,” Ann Biomed Eng., (2007) Vol. 35: pp. 825 - 834で提示されているシミュレーションから推定することができる。この研究は、 78 mW/cm^2 が摂氏1度の温度上昇のための許容電力消費であると結論付けている。別の研究は、わずか 80 mW/cm^2 の熱流速が組織損傷を引き起こし得ることを記述している（TM, Harasaki H, Saidel GM & Davies CR, “Characterization of tissue morphology, angiogenesis, and temperature in the adaptive response of muscle tissue to chronic heating,” Lab Invest. (1998), Vol. 78, pp. 1553 - 1562）。

【0047】

神経記録のための現設計の低電力増幅器は、チャンネル当たり $15\text{ }\mu\text{W}$ を消費する（Aziz J, Karakiewicz R, Genov R, Chiu A, Bardakjian B, Derchansky M & Carlen P., “In vitro epileptic seizure prediction microsystem,” Circuits and Systems, 2007, ISCAS 2007. IEEE International Symposium on (2007), pp. 3115 - 3118）。これは、10,000チャンネルの電極アレイが 150 mW の電力を消費する場合があることを意味する。これらの10,000個のチャンネルが 36 cm^2 の電極アレイにわたって広げられる場合、損傷の閾値は、 2.88 W ほども高くなる場合がある。したがって、 150 mW が容認可能なレベルの電力消費であってもよい。デバイスの安全性を改善するためには、熱上昇を測定するように、固体温度センサをアレイに容易に統合することができる。安全でない温度上昇が測定された場合、電力を低減するようにアレイサンプリングレートを下げることができる。これが温度上昇を制御できなければ、アレイを完全にオフにすることができる。

【0048】

加えて、アレイ上の全ての能動要素によって消費される電力も考慮されるべきである。

増幅器、アナログ・デジタル変換器、マイクロプロセッサ、およびインターフェースロジックによって消費される電力（表 1）が合計された場合に、アレイの総電力消費は約 430 mW と推定することができる。このレベルの電力消費および関連発熱は、埋込に容認可能であってもよいが、異なる組織の安全性評価のために、試験データが必要とされる。

【 0 0 4 9 】

【 表 2 】

構成要素	電力
10,000 個の増幅器	150 mW
アナログ・デジタル変換	65 mW
様々な論理電力	50 mW
マイクロプロセッサおよびUSBインターフェース	165 mW
合計	650 mW
36 cm ² 中の最大許容電力	2880 mW

表1: 電力量内訳

10

アレイ上の能動要素はまた、統合電源を必要とすることなく、能動要素から必要とされるか、または所望される時に、遠隔活性化、データ伝送等を可能にするように、RFコイル等からの誘導結合等を通して体外の電源から誘導される電力によって電力供給されてもよい。

【 0 0 5 0 】

（加工技法）

20

本発明の電極アレイは、多数の利用可能な加工技法のうちの1つを使用して製造されてもよい。例えば、Urban a - ChampaignでUniversity of IllinoisのJ. Rogersによって開示された第1の技法によれば、座屈されたシリコンナノリボンが、ゴム基板上の高性能電子機器用の伸縮性形態の単結晶シリコンを提供することが示されている（図14）（“A Stretchable Form of Single-Crystal Silicon for High-Performance Electronics on Rubber Substrates,” Science, Vol. 311, 13 Jan. 2006のKyang et al. を参照）。J. Rogersはまた、異種3次元電子機器を形成するために、プリント半導体ナノ材料が使用されてもよいことも示している（Choi WM, Song J, Khang D, Jiang H, Huang YY & Rogers JA, "Biaxially stretchable 'wavy' silicon nanomembranes," Nano Lett., (2007) Vol. 7, pp. 1655 - 1663 を参照）。

30

【 0 0 5 1 】

図14の加工技法では、伸縮性の単結晶Siデバイスがエラストマー基板上に構築される。第1のステップ（上）では、単結晶Siまたは完全集積デバイス（トランジスタ、ダイオード等）の薄い（20～320 nmの厚さ）要素が、従来のリソグラフィ処理によって加工され、その後、SOIウエハのSiおよびSiO₂最上層のエッチングが続く。これらの手順の後に、リボン構造が下層ウエハによって支持されるが、それに接着されない。事前に歪まされたエラストマー基板（PDMS）をリボンに接触させることにより、これらの材料間の接着につながる（中央）。その表面上にリボンが接着された状態で、PDMSを剥離し、次いで、予歪を解放することにより、PDMSを歪んでいない状態に戻らせる。この緩和は、リボンのよく制御され、極めて周期的で伸縮性の波状構造の自発的形成につながる（下）。

40

【 0 0 5 2 】

当業者であれば、デバイスおよび回路が、標準SOI（絶縁体上シリコン）処理技法を使用して従来のシリコン上に加工されるという点と、標準シリコンデバイスと同等の非常に高性能のデバイスが生産されるという点とで、J. Rogersらによって開示された加工技法が有利であることを理解するであろう。さらに、単純な移送機構が、フレキシブ

50

ルであるだけでなく、伸縮性でもある、明確な波状シリコン構造を生じさせる。しかしながら、2次元伸縮性デバイスの開発は、初期段階にあり、そのようなデバイスが、シリコンをフレキシブルにする追加処理ステップに加えて、従来のSOI処理ステップの全てを含み、電極アレイにつき1つのシリコンウエハ全体を必要とするため、高価となり得る。

【0053】

単一壁ナノチューブ(SWNT)を使用することによって、本発明の電極アレイを加工するための別の方法が提供される(図15)。Hongらによる論文、“A Flexible Approach to Mobility,” Nature Nanotechnology, Vol. 2, April 2007の中で、Urbana-ChampaignでのUniversity of IllinoisのJ. Rogersによって説明されているように、SWNTが、シリコンよりも約10倍良好である、約10,000 cm²/Vsのキャリア移動度を有するため、そのようなアプローチには、非常に高性能のフレキシブルデバイスの可能性がある。そのような単一壁ナノチューブの性能は、Zhouらによって、“Band Structure, Phonon Scattering, and the Performance Limit of Single-Walled Carbon Nanotube Transistors,” P. Phys. Rev. Lett., Vol. 95, 146805 (2005)で説明されている。

【0054】

図15の加工技法では、非晶質SiO₂表面上に無作為に配向された単一壁炭素ナノチューブを成長させ(a)、次いで、水晶結晶表面上に密集して整列させられたナノチューブを成長させる(b)ことによって、フレキシブルエラストマーデバイスが作製される。これらのステップの後には、フレキシブルで高性能の高出力電子デバイスを生産するように、フレキシブルポリマー被覆(c)および水晶の除去(d)による、フレキシブル基板上へのナノチューブの直接移送が続く。しかしながら、この技術は依然として初期段階にあり、現在まで単一デバイスしか加工されていない。リソグラフィ技法が、複雑な回路を作製するために必要とされる。

【0055】

別の可能な加工技法によれば、伸縮性微小電極アレイを形成するように、薄い金膜がエラストマーシリコン基板上に提供される(図16)。そのようなアプローチは、“Thin film transistor circuits integrated onto elastomeric substrates for elastically stretchable electronics”(Electron Devices Meeting, 2005. IEDM Technical Digest. IEEE International (2005), pp. 101-104)と題された、Lacour SおよびWagner Sによる論文、および“Architecture, fabrication, and properties of stretchable micro-electrode arrays”(Sensors, 2005 IEEE (2005), pp. 1169-1172)と題された、Tsay C、Lacour S、Wagner S、およびMorrison Bによる論文の中で、PrincetonのS. Wagnerによって説明されている。伸縮性微小電極の実行可能な生体適合性プロセスとして実証されているため、そのような加工技法が望ましい。

【0056】

図16の加工技法では、カプセル化電極がPDMS上に形成される(図16a)。図16bに示されるように、PDMSをカプセル化することによって包囲されるカプセル化金属によって、露出金属が包囲される。露出金属は、金属パッドを覆う透明カプセル化シリコンに接点を形成する。しかしながら、結果として生じる能動要素は、比較的遅く、かさばる。例えば、薄膜トランジスタ(TFT)インバータは、500 Hz動作しか管理しない。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

最後に、さらに別の可能な加工技術によれば、Epson Corporationによって開発された、レーザアニーリングによる表面ツリー技術(SUFTLA)が使用されてもよい(図17)。そのような技術は、Boydらによって、“Epson Takes Major Step Toward Flexible Electronics,” Technology Newsline, No.13, May 2005で説明されている。Boydの論文で説明されているように、そのような加工技法は、低費用で広い表面積のTFTプロセスであり、それを通して複雑な回路の加工が成功している。しかしながら、この加工技法は、予測不可能な伝搬遅延を伴う比較的低性能のデバイスを生産する。また、結果として生じるアレイは、フレキシブルであるが伸縮性ではない。

10

【 0 0 5 8 】

(埋込技法および拡張)

上記で説明される埋込型アレイは、内視鏡的に、または手術(好ましくは低侵襲性)等の何らかの他の手段を通して、展開されてもよい。アレイが小型であれば、小さい設置面積の結果として、直接埋め込まれてもよい。一方で、フレキシブル基板は、導入のために巻き上げられ、一旦、体内に入ると、広げられ、展開され、あるいは拡大されてもよい。一方で、フレキシブル基板は、体内で展開可能な血管ステントの一部として、血管または内臓の内側、末梢または脳神経の周囲、および身体の他の構造の中または周囲に設置されるカテーテルシステムの一部部分であってもよい。

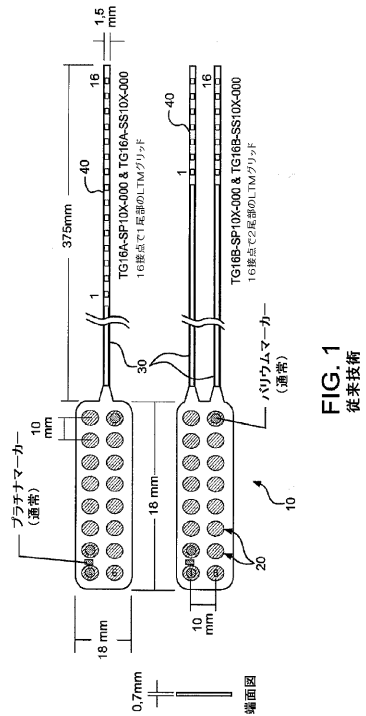
20

【 0 0 5 9 】

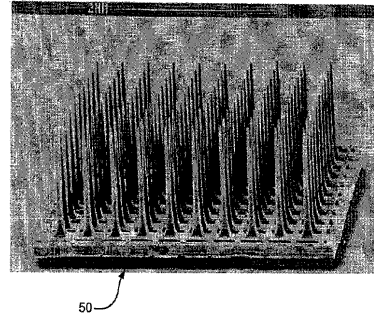
また、当業者であれば、本発明の新規の教示および利点から物質的に逸脱することなく、多くの追加修正が例示的实施形態において可能であることを容易に理解するであろう。例えば、現在の深部埋込型電極設計の空間サンプリングを増加させるために、開示された電極アレイの再成形版も同様に使用されてもよい。回路は、電極本体の円筒に巻き付けられ、深部電極の長さの全体を通して、増幅および多重化を可能にする。これは、海馬、へんとう体、および前核視床等の脳深部構造に設置することができる、微小電極の数を大いに改善する。センサのアレイはまた、脳深部構造に埋め込まれる、神経束または聴覚神経、血管、末梢または脳神経に巻き付けられる、あるいは、内臓の外側または内側、もしくは心臓または眼の中または周囲に提供されるように、中空または中実円筒形に形成されてもよい。一方で、電極のアレイは、心臓の埋込に、あるいは、末梢または脳神経、脊髄、心臓、内臓、または患者の他の生物学的標的から記録し、かつそれらに刺激を印加するために好適なデバイスに形成されてもよい。センサアレイはまた、身体から摘出された生体物質が設置されるチャンバの中に配置されてもよく、そのような実施形態におけるアレイまたはセンサは、身体からの摘出後の生体物質から記録するか、またはそれから活動を監視する。センサアレイは、ワイヤ、バッテリー(使い捨てまたは再充電可能)、無線電力(誘導結合)、またはこれらの何らかの組み合わせを介して、電力供給することができる。したがって、任意のそのような修正は、以下の例示的請求項によって規定されるような本発明の範囲内に含まれることを目的とする。

30

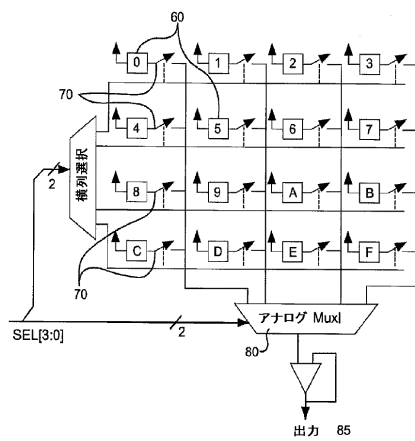
【図 1】

FIG. 1
従来技術

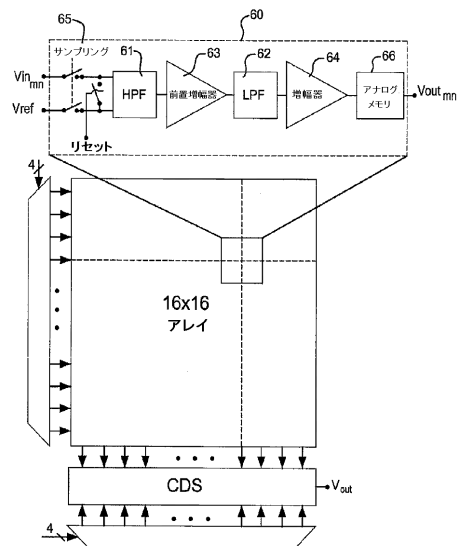
【図 2】

FIG. 2
従来技術

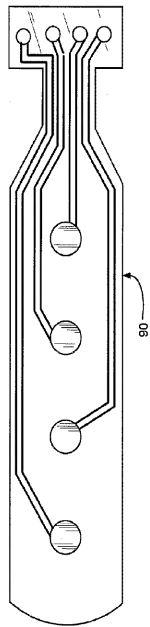
【図 3】

FIG. 3
従来技術

【図 4】

FIG. 4
従来技術

【図 5】

FIG. 5
従来技術

【図 6】

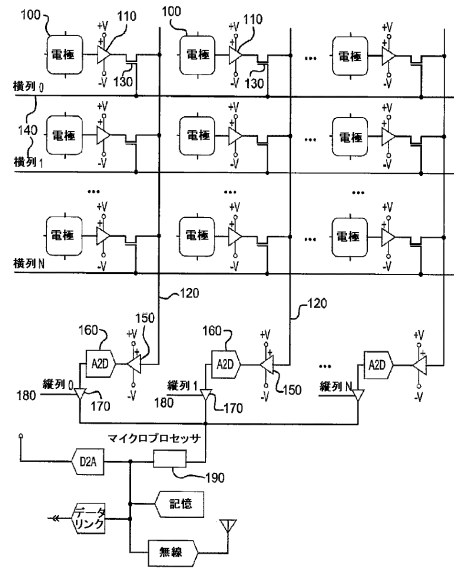


FIG. 6

【図 7】

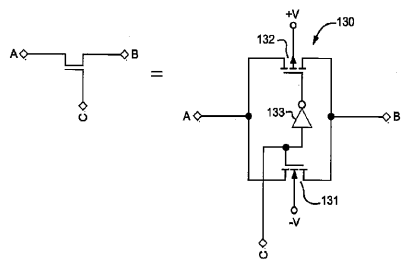


FIG. 7

【図 8】

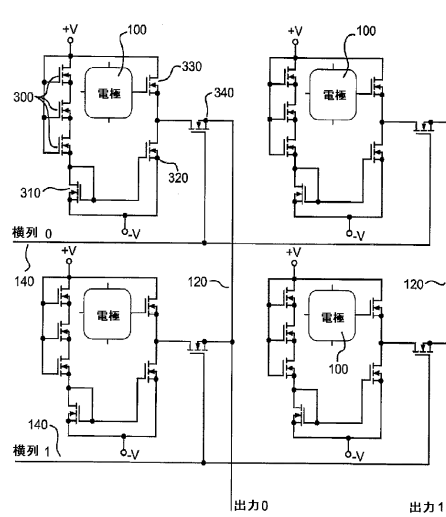


FIG. 8

【図 9】

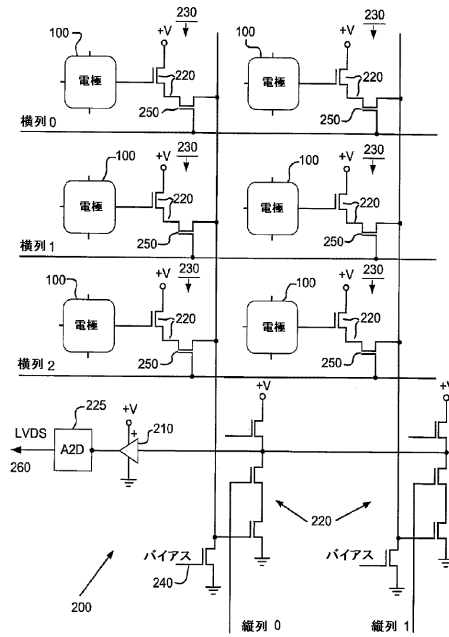


FIG. 9

【図 10】

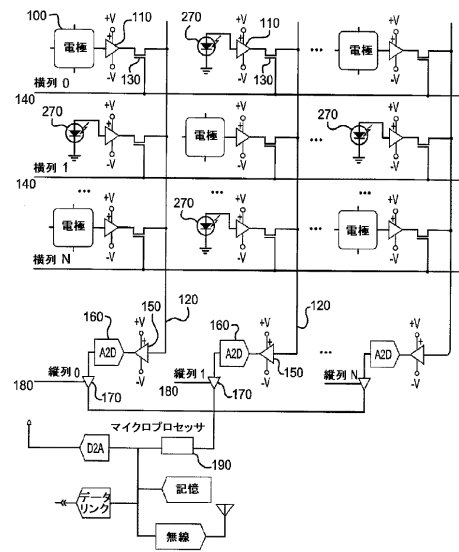


FIG. 10

【図 11】

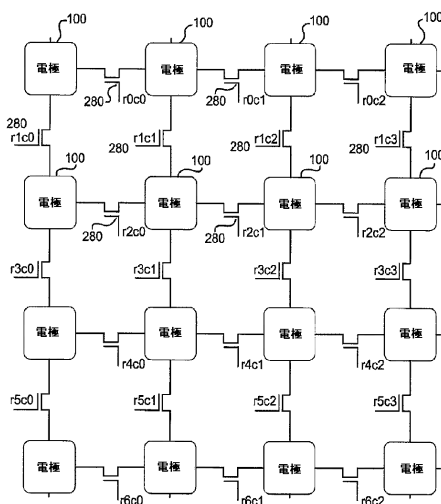


FIG. 11

【図 12】

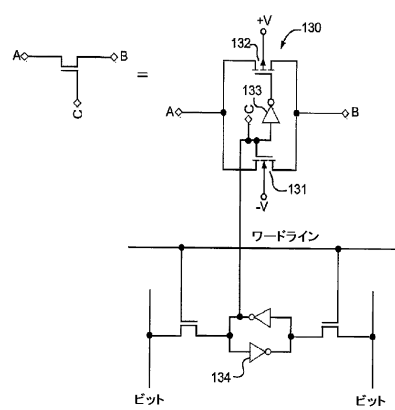


FIG. 12

【図 13】

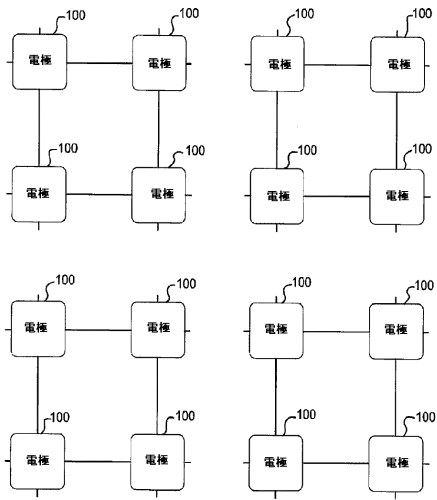


FIG. 13

【図 14】

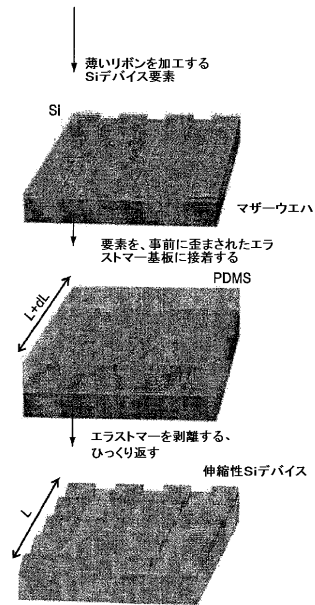


FIG. 14

【図 15】

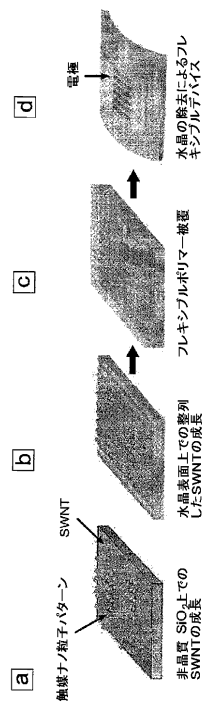


FIG. 15

【図 16】

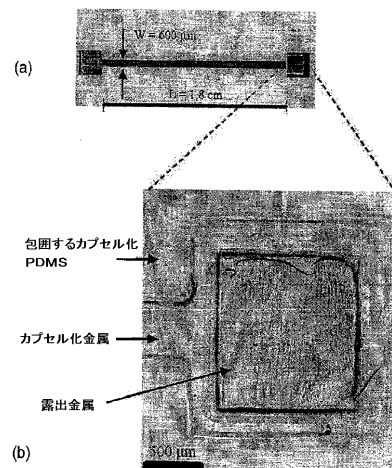


FIG. 16

【図 17】

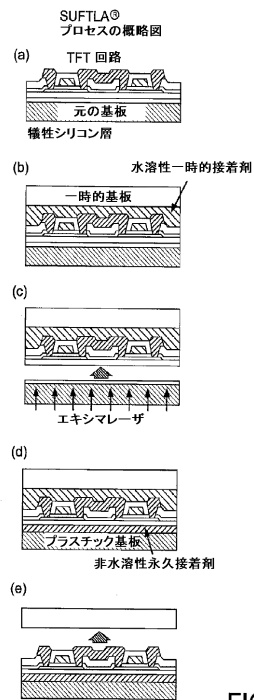


FIG. 17

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I

A 6 1 N 1/08 (2006.01)

(72)発明者 リット, ブライアン

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 9 0 0 4 , バラ サインウイド, サインウイド ロード
3 2 5

(72)発明者 ビベンティ, ジョナサン

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 9 1 2 5 , フィラデルフィア, イースト ヨーク スト
リート 2 4 1 1

審査官 湯本 照基

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 1 2 9 0 5 6 (U S , A 1)

米国特許第5 5 8 1 4 8 4 (U S , A)

米国特許第6 6 6 6 8 2 1 (U S , B 2)

米国特許第6 0 9 7 9 8 4 (U S , A)

米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 2 0 0 7 3 4 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A 6 1 B 5 / 0 4

A 6 1 B 5 / 0 4 0 8

A 6 1 B 5 / 0 4 7 8

A 6 1 N 1 / 0 4

A 6 1 N 1 / 0 5

A 6 1 N 1 / 0 8

专利名称(译)	灵活且可扩展的传感器阵列，用于记录和调节生理活动		
公开(公告)号	JP5535950B2	公开(公告)日	2014-07-02
申请号	JP2010550864	申请日	2009-03-12
[标]申请(专利权)人(译)	宾夕法尼亚大学		
申请(专利权)人(译)	宾夕法尼亚大学的受托人		
当前申请(专利权)人(译)	宾夕法尼亚大学的受托人		
[标]发明人	リットブライアン ビベンティジョナサン		
发明人	リット, ブライアン ビベンティ, ジョナサン		
IPC分类号	A61B5/04 A61B5/0408 A61B5/0478 A61N1/04 A61N1/05 A61N1/08		
CPC分类号	A61B5/04001 A61B5/0031 A61B5/0084 A61B5/0261 A61B5/04 A61B5/0478 A61B5/14503 A61B5/14552 A61B5/6852 A61B2562/02 A61B2562/0233 A61B2562/028 A61B2562/046 A61B2562/125 A61B2562/164 A61N1/05 A61N1/0531 A61N1/0534 A61N1/0553 A61N5/0601 H01L21/2686 H01L21/28 H01L21/56		
FI分类号	A61B5/04.A A61B5/04.300.P A61N1/04 A61N1/05 A61N1/08		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/035909 2008-03-12 US		
其他公开文献	JP2011513038A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

嵌入式传感器阵列包含有源电子元件，可大大增加传感器的数量及其密度，可同时记录和激活。传感器可以是包括各种配置和类型的不同传感器，例如，用于将信号施加到周围组织的光学，化学，温度，压力或效应器。传感器/执行器，通过有线或无线通信装置，传感器/执行器，配置，数量的有效尺寸，并以允许其被动态地改变根据图案需要，掺入的活性组分它设置在与之相关的柔性可拉伸基底上。有源处理允许通过模拟或数字方式组合多个通道，以便与阵列上的传感器/效应器的数量相比，可以大大减少离开阵列的导线数量。

活性	非活性
<ul style="list-style-type: none"> • r0c0, r0c2 • r1c0, r1c1, r1c2, r1c3 • r2c0, r2c2 • r5c0, r5c1, r5c2, r5c3 • r6c0, r6c2 	<ul style="list-style-type: none"> • r0c1 • r2c1 • r3c0, r3c1, r3c2, r3c3 • r4c1 • r6c1